

# **VARHAISEN PARKINSONIN TAUDIN NEUROLOGINEN JA NEUROPSYKOLOGINEN OIREKUVA**

Nina Savolainen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen tiedekunta  
Huhtikuu 2017

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen tiedekunta

SAVOLAINEN NINA: VARHAISEN PARKINSONIN TAUDIN NEUROLOGINEN JA NEUROPSYKOLOGINEN OIREKUVA

Kirjallinen työ, 20 s.  
Ohjaaja: professori Irina Elovaara

Huhtikuu 2017

Avainsanat: jäykkyys, lepovapina, hypokinesia, tasapaino, kognitio, muisti, masennus

---

**Johdanto.** Parkinsonin tauti on progressiivinen neurologinen sairaus, jonka syitä ei tunneta. Parkinsonin taudin motoriset tyypioireet ovat lepovapina, bradykinesia ja hypokinesia, rigiditeetti ja asennon epävakaisuus. Parkinsonin taudissa on lisäksi ei-motorisia oireita, jotka myös heikentävät elämänlaatua. Näitä ovat mm. kognition muutokset, neuropsykiatriset ja käyttäytymisen häiriöt, autonomisen hermoston toiminnan häiriöt, unen häiriöt ja aistitoiminnan häiriöt. Tässä tutkimuksessa oli tavoitteena tutkia alkuvaiheen Parkinsonin taudin neurologista ja neuropsykologista oirekuva.

**Aineisto ja menetelmät.** Tutkimuksen aineisto on kerätty aikaisemmin ja käytetty tutkimuksessa ”Parkinsonismin oirein ilmenevien neurodegeneratiivisten sairauksien kuvantamislöydökset ja kognitiivinen oirekuva”. Potilasjoukko koostui 37:stä alkuvaiheen Parkinson-potilaasta ja verrokkijoukko 19 henkilöstä, joille kaikille suoritettiin neurologiset ja neuropsykologiset tutkimukset käyttäen standardoituja neurologisia ja neuropsykologisia menetelmiä.

**Tulokset.** Potilaiden ja verrokkien välillä todettiin merkitsevä ero UPDRS II- ja III-pisteissä ( $p$ -arvot järjestyksessä 0,020 ja 0,000) eli potilailla todettiin verrokkeja enemmän ongelmia päivittäisissä toimissa ja motoriikassa. Potilaiden elämänlaatu oli verrokkeja heikompi liikkuvuudessa ( $p = 0,002$ ), suoriutumisessa päivittäisissä toiminnoissa ( $p = 0,000$ ), tunne-elämässä ( $p = 0,001$ ), stigmassa ( $p = 0,000$ ), kognitiivisessa heikkenemässä ( $p = 0,19$ ) ja kommunikaatiossa ( $p = 0,017$ ). Sen sijaan merkitsevää eroa ei todettu UPDRS I-kyselyssä ( $p = 0,093$ ), MMSE-pisteissä ( $p = 0,869$ ), MCI-testauksessa ( $p = 0,131$ ), BDI-II-pisteissä ( $p = 0,216$ ) ja kahdessa elämänlaadun osa-alueessa: sosiaalinen tuki ( $p = 0,330$ ) ja epämukavuuden tunteet kehossa ( $p = 0,545$ ).

**Johtopäätökset.** Tutkimuksessa todettiin selvästi Parkinsonin taudin alkuvaiheen oirekuvan moninaisuus, joka on kliinisessä työssä otettava huomioon. Jatkossa on tärkeää tutkia potilailla havaittuja oireita ja löydöksiä sekä tunnistaa niiden joukosta taudin ennustetta kuvaavat muuttujat.

# 1 SISÄLLYS

2	Johdanto.....	3
3	Aineisto ja menetelmät.....	6
3.1	Alkuperäistutkimus.....	6
3.2	Nykytutkimus.....	8
3.2.1	Tilastollinen testaus .....	8
3.2.2	Puuttuvat arvot ja sekoittavat tekijät .....	9
4	Tulokset.....	10
5	Pohdinta .....	14
6	Lähteet .....	18

## 2 JOHDANTO

Parkinsonin tauti on progressiivinen neurologinen sairaus, jonka syitä ei tunneta (1). Tiedetään kuitenkin, että 1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini (MPTP) aiheuttaa parkinsonismia, jonka vuoksi on yritetty löytää luonnosta toksiineja, jotka voisivat aiheuttaa Parkinsonin tautia (2). Tutkimuksissa onkin löydetty viitteitä, että tuholaiten torjunta-aineet ja rikkakasvien torjunta-aineet lisäävät riskiä sairastua Parkinsonin tautiin (1). Muita riskiä lisääviä ympäristötekijöitä ovat maaseudulla asuminen, kaivoveden käyttö ja maatilalla asuminen tai maatilalla eläimille altistuminen (1). Jotkin geenimutaatiot aiheuttavat myös parkinsonismia, tällaisia ovat muun muassa leucine-rich kinase 2 (LRRK2), Parkin, PINK1, DJ1, alfasynukleiini, UCH-L1 ja ATP13A2 (1,2). Parkinsonin taudissa aivojen substantia nigra dopaminergiset neuronit tuhoutuvat, joka aiheuttaa taudin motoriset oireet. Oireet alkavat, kun 50 % substantia nigra dopaminergisistä soluista on tuhoutunut ja striatumin dopamiinitaso on laskenut 60-80 % normaalista. (2,3). Kuitenkin jopa 20 vuotta ennen motorisia oireita saattaa esiintyä muita ilmentymiä. Näitä ovat muun muassa ummetus, ahdistuneisuus, REM-unen häiriöt ja anemia. Jonkin verran lähempänä taudin motoristen oireiden alkua saattaa esiintyä hajuaistin häiriöitä ja masennusta. (4). Parkinsonin taudin diagnoosi perustuu kliinisiin kriteereihin (5). Sairauden määrittämisen kriteerit kuitenkin vaihtelevat, minkä vuoksi Parkinsonin taudin esiintyvyys- ja ilmaantuvuusluvut vaihtelevat. Esiintyvyys taudille on noin 1 % 60-vuotiaista ylöspäin. (1).

Parkinsonin taudin neurologisia perusoireita, joihin diagnoosi perustuu, ovat lepovapina, bradykinesia ja hypokinesia, rigiditeetti ja asennon epävakaisuus (2,5,6). Lepovapina on yleisin ja helpoiten tunnistettavissa oleva Parkinsonin taudin oire (5). Se on yleisin oire esiintyen 75 %:lla potilaista ja usein se on toispuoleista esiintyen jommankumman raajan distaaliosissa tai vain toisessa raajassa (2). Lepovapinaa voi olla myös huulissa ja leuassa mutta harvoin koko päässä, kaulassa tai äänessä (2,5). Bradykinesialla ja hypokinesialla tarkoitetaan liikkeiden hitautta, mikä on Parkinsonin taudin luonteenomaisin piirre. Aluksi se ilmenee hitautena suorittaa päivittäisen elämän toimia ja pidentyneinä reaktioaikoina. (5). Bradykinesiaan saattaa myös kuulua kasvojen ilmeettömyys, myötäliikkeiden puuttuminen kävellessä, spontaanien liikkeiden ja eleiden vähentyminen, äänen hiljentyminen ja monotonistuminen sekä käsialan pieneneminen (2,5).

Bradykinesia, kuten muutkin Parkinsonin taudin oireet, riippuu tunnetilasta. Esimerkiksi liikkumaton potilas saattaa kyetä nopeisiin liikkeisiin, kuten juoksemaan, tulipalon uhatessa. Koska tällaisiin liikesuorituksiin Parkinson-potilas pystyy, voi olla, että heillä on yhä koskemattomia motorisia ohjelmia, mitkä ovat kuitenkin vaikea ottaa käyttöön ilman ulkoista ärsykettä. (5). Rigiditeetti tarkoittaa lihasjäykkyyttä, joka useimmiten on hammasratasmaista. Lihasjäykkyys saattaa olla myös kivuliasta ja kivulias olkapää on usein Parkinsonin taudin ensimmäisiä oireita. (5). Potilaalle saattaa tulla myös jäykkyyshetkiä (freezing), jotka yleensä koskevat alaraajoja liikkumisen aikana (5). Myöhemmässä taudin vaiheessa on myös asennon ja tasapainon säätelyhäiriöitä ja asento muuttuu etukumaraiseksi (2,5). Tasapainon heikkeneminen aiheuttaa kaatumisia, joka puolestaan lisää lantion murtuman riskiä (5).

Kuten edellä on esitetty, Parkinsonin taudin diagnoosi perustuu kliinisiin löydöksiin. Kuvantamistutkimuksia voidaan kuitenkin käyttää ongelmatapauksissa. PET- ja SPECT-kuvauksissa kyetään tutkimaan aivojen dopamiinijärjestelmää, jossa Parkinsonin taudissa todetaan muutoksia. Parkinsonin taudille spesifisiä muutoksia ei ole todettavissa aivojen tietokonekerroskuvauksessa tai magneettikuvauksessa. Laboratoriotutkimukset ovat myös normaaleja. Kuvantamistutkimukset kuin myös laboratoriotutkimukset voivat olla tarpeen erotusdiagnostiikassa. (2).

Parkinsonin tautiin kuuluu paljon muitakin kuin motorisia oireita, jotka aiheuttavat toimintakyvyttömyyttä ja huonontavat elämänlaatua (1,5-8). Näitä ovat mm. kognition muutokset, neuropsykiatriset ja käyttäytymisen häiriöt, autonomisen hermoston toiminnan häiriöt, unen häiriöt ja aistitoiminnan häiriöt (1,6,8). Lievät neuropsykologiset muutokset ovat yleisiä jo Parkinsonin taudin alkuvaiheessa ja niitä on usein vaikea tunnistaa (1). Toiminnanohjauksen heikentyminen ja hidastuminen ovat ensimmäisiä kognitiivisia oireita näkyen tavoitehakuisen toiminnan, ongelman ratkaisukyvyn ja päätöksen teon vaikeutena (1). Muita oireita ovat esimerkiksi tarkkaavuuden ylläpidon vaikeus, puheen sujuvuuden vaikeutuminen, huomiointikyvyn heikkeneminen, visuospatiaalisen hahmotuksen heikkeneminen ja työmuistin huononeminen (1,8). Kognitiivisia oireita on jopa noin 80 %:lla potilaista (5,6,8). Sairauden edetessä myös muistin häiriöitä kehittyy ja dementia havaitaan keskimäärin 10 vuoden kuluttua taudin diagnosoinnista (1,9). Dementian vallitsevuus 15 vuoden sairastamisen jälkeen on noin 80 % ja kaikista Parkinson-potilaista dementiaa esiintyy noin 30-40 %:lla (1,8,9). Parkinson dementialle on tyypillistä vaikeudet mieleen palauttamisessa eikä niinkään muistiaineksen unohtumisessa (1). Myös

masennusta esiintyy (6,8,10,11). Sen diagnosoiminen on haastavaa, sillä Parkinsonin taudin oireet ovat pitkälti samanlaisia kuin masennuksen oireet (6,10,11). Masennuksen hoito on tärkeää, sillä sen on todettu olevan yksi merkittävimmistä Parkinson-potilaiden elämänlaatua heikentävistä tekijöistä. Parkinson-potilaiden elämänlaatu huononee fyysisellä, sosiaalisella ja emotionaalisella tasolla. (7). Sairauteen kuuluu myös erilaisia neuropsykiatrisia oireita, kuten ahdistuneisuutta, apatiaa, psykoottisia oireita sekä impulssikontrollinhäiriöitä (6,8,10-12). Psykoottisista oireista yleisin on näköharhat, myös harhaluuloja voi esiintyä (6,8,11). Tyypillisimpiä impulssikontrollinhäiriöitä ovat hyperseksuaalisuus, peli- ja osteluhimo sekä ahmimishäiriö (6,8,10-12). Ortostaattinen hypotensio, ruoansulatuskanavan toiminnan muutokset, seksuaalitoimintojen ongelmat, hikoilu ja virtsaamisen ongelmat ovat Parkinsoniin tautiin liittyviä tyypillisiä autonomisen hermoston toiminnan häiriöitä (1,5,6,8). Unen häiriöistä taudin oireisiin saattavat kuulua REM-unen aikaiset käytöshäiriöt, painajaiset, unettomuusoireet, levottomat jalat ja päiväaikainen väsymys (1,5,6,8,13). Hajuaistin häiriö on tavallisin aistitoimintaan liittyvä muutos Parkinsonin taudissa ja sen on todettu usein ilmenevän jo ennen motorisia oireita (1,5,6,8).

Parkinsonin taudin hoidossa käytettävien lääkkeiden vaikutus ei-motorisiin oireisiin ja niiden kehittymiseen ei ole täysin selvää. Kognitiivinen heikentyminen voi aiheutua tai pahentua taudin hoidossa käytettyjen lääkkeiden seurauksena. Myöskään impulssikontrollihäiriöistä ei ole selvää, ovatko ne taudin patologiaa vai seurausta lääkityksestä (6,8,10-12). Lääkitys vaikuttaa myös unenaikaisiin häiriöihin (1,5,6,8,13) sekä autonomisen hermoston häiriöihin (6,8).

Parkinsonin taudin oirekuva on siis laaja. Taudin diagnoosi asetetaan motoristen oireiden perusteella mutta jo alkuvaiheessa mukana saattaa olla muita oireita. Tieto alkuvaiheen oirekuvasta on tärkeää, jotta diagnoosin asettaminen ei viivästy ja jotta potilasta osataan hoitaa ottaen huomioon kokonaisvaltaisesti hänen kaikki oireensa. Tässä tutkimuksessa keskitytään varhaisvaiheen Parkinsonin taudin neurologisiin ja neuropsykologisiin oireisiin tarkoituksena selvittää, mitkä oireet ovat etenkin Parkinsonin taudin alkuvaiheelle tyypillisiä.

### 3 AINEISTO JA MENETELMÄT

#### 3.1 Alkuperäistutkimus

Aineisto on alun perin kerätty tutkimukseen ”Parkinsonismin oirein ilmenevien neurodegeneratiivisten sairauksien kuvantamislöydökset ja kognitiivinen oirekuva”, joka suoritettiin Tampereen yliopistollisen sairaalan (Tays) neurologian yksikössä aikavälillä 2007-2009 (ELT R09229). Tutkimuksen vastuuhenkilö oli professori Irina Elovaara. Tutkimuksen potilaat tutkivat apulaisylilääkäri Hanna Ruottinen sekä neuropsykologian erikoispsykologi PsT Tiia Saunamäki. Osaston ylilääkäri Prasun Dastidar tulkitsi potilaiden magneettikuvat. Tutkimuksen magneettikuvaustuloksista on julkaistu kaksi artikkelia (14,15).

Aineisto kerättiin potilaista, joilla oli Parkinsonin tautiin viittaavia oireita (2,5) ja Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) terveyskeskuslääkärit ohjasivat heidät tutkimukseen kliinisen parkinsonismioireiden epäilyn perusteella. Aluksi yksikköön ohjattiin 50 potilasta, joista 37 täyttivät idiopaattisen Parkinsonin taudin diagnostiset kriteerit, muilla todettiin muita syitä parkinsonismioireille, esimerkiksi vaskulaaristen tekijöiden, psyykelääkkeiden käytön ja Parkinson plus -oireyhtymien seurauksena. Tutkimukseen osallistumisen edellytyksenä täytyi potilaalla olla vähintään kaksi tai enemmän Parkinsonin taudin yleisimmistä oireista: lepovapina, bradykinesia eli liikkeiden hitaus tai hypokinesia eli epänormaalin hitaat tai heikot lihasliikkeet, rigiditeetti eli lihasjäykkyys tai asennon hallintaan liittyvä tasapainon vaikeus (2,5). Tutkimuksesta poissulkukriteerejä olivat Alzheimerin tauti, aivohalvaus, vasta-aiheet magneettikuvaukselle, alkoholi- tai lääkeriippuvaisuus ja raskaus. Potilaat tutkittiin vuosina 2007–2009.

Tutkimukseen osallistui myös 20 verrokkia, joilla ei ollut Parkinsonin tautiin liittyviä kliinisiä oireita eikä muita neurologisia tai psykiatrisia sairauksia. Yhdellä verrokeista todettiin dementiaan viittaavia oireita ja hänet suljettiin pois, jolloin verrokkeja jäi 19. Verrokkijoukko koostui vapaaehtoisista, terveistä henkilöistä Taysin henkilökunnasta ja heidän omaisistaan ja ystävistään sekä potilaiden omaisista.

Tutkittavilta kerättäviä demografisia tietoja olivat:

- 1) ikä
- 2) sukupuoli
- 3) koulutus vuosina
- 4) sukuanamneesi neurologisista sairauksista ja sydän- ja verisuonisairauksista
- 5) tupakointi ja alkoholin käyttö.

Tutkittaville tehtiin aivojen magneettikuvaus ja tutkittiin sekä neurologiset että neuropsykologiset oireet. Magneettikuvauksen tuloksia ei käsitellä tässä työssä.

Neurologisessa tutkimuksessa määritettiin:

- 1) oireiden kesto ennen tutkimusta
- 2) mikä oli ensimmäinen oire
- 3) kliiniset löydökset käyttäen Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-asteikkoa.
- 4) päivittäiset aktiviteetit (activities of daily living ADL)
- 5) muisti ja tiedonkäsittely käyttäen Mini Mental State (MMSE)-testiä
- 6) elämänlaatu käyttäen Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)-kyselyä.

UPDRS-testissä on kolme osaa (I, II ja III), jotka kaikki olivat mukana tässä tutkimuksessa. Osa I tutkii ajattelua, käytöstä ja mielialaa, osa II suoriutumista päivittäisistä toiminnoista ja osa III motoriikkaa lääkärin tutkimuksen perusteella. UPDRS:n pistemäärä korreloi taudin oirekuvan vaikeusasteeseen. MMSE-testissä suurin saatava pistemäärä on 30 ja alle 25 pisteen pistemäärät kertovat muistin ja tiedonkäsittelyn heikentymisestä. PDQ-39 mittaa elämänlaatua kahdeksalta eri osa-alueelta (muuttujalta): liikkuvuus (mobility), suoriutuminen päivittäisistä toiminnoista (activities of daily living, ADL), tunne-elämä (emotional well being), stigma eli sairauden aiheuttama leimautumisen pelko tai häpeä (stigma), sosiaalinen tuki (social support), kognitiivinen heikkenemä (cognitive impairment), kommunikaatio (communication) ja epämukavat tunteet kehossa (bodily discomfort). Joka muuttujan pisteet muutettiin toisilleen vertailukelpoisiksi pisteiksi asteikolle 0 – 100, 0 tarkoittaen ei ongelmaa ja 100 ollen suurin mahdollinen ongelma kyseisellä muuttujalla.



Neuropsykologisesti tutkittiin seuraavia kognition osa-alueita:

- 1) toiminnan ohjaus
- 2) muisti
- 3) visuaaliset taidot
- 4) kielelliset taidot
- 5) tarkkaavuus ja työmuisti.

Neuropsykologisen tutkimuksen perusteella tutkittavat jaettiin kognitioltaan joko lievästi kognitiivisesti heikentyneiksi (mild cognitive impairment, MCI) tai kognitioltaan normaaleiksi perustuen Litvan ym. (2012) kriteereihin. Kognitiivisesti heikentyneillä oli normaalitasoa heikompi suoriutuminen vähintään kahdessa eri kognition osa-alueessa. Neuropsykologisten arviointimentelmien yksittäisiä tuloksia ei käsitellä tässä.

Masennusoireistoa tutkittiin käyttäen Beck Depression Inventory-II (BDI-II)-testiä, jossa suurin saatava pistemäärä on 63. 0-13 pistettä tarkoittaa ei masennusoireita, 14-19 pistettä lievät masennusoireet, 20-28 pistettä kohtalaiset masennusoireet ja 29-63 pistettä vakavat masennusoireet.

## 3.2 Nykytutkimus

Tutkimuksessa analysoitiin tilastollisin menetelmin alkuperäistutkimuksessa havaittuja neurologisia ja neuropsykologisia oireita potilailla ja verrokeilla käyttäen IBM SPSS Statistics 20-ohjelmaa. Tutkimukseen hyväksyttiin kaikki alkuperäistutkimuksessa mukana olleet potilaat lukuun ottamatta yhtä verrokkia, jonka tiedot eivät olleet saatavilla.

### 3.2.1 Tilastollinen testaus

Aineiston jakaumasta ei ollut tietoa, joten se testattiin aluksi. Testaus normaalijakautuneisuudesta suoritettiin Kolmogorov-Smirnov- ja Shapiro-Wilk-testeillä ja merkitseväenä pidettiin  $p > 0,05$ .

Testattaessa huomattiin, että monikaan muuttujista ei ollut normaalijakautunut. Mikäli testit antoivat eri tulokset normaalijakautuneisuuden suhteen, muuttujaa käsiteltiin ei-normaalijakautuneena. Potilailla normaalijakautuneita muuttujista olivat ikä kliinisen tutkimuksen aikana ( $p = 0,200$ ) ja BDI-II-masennuskyselyn pisteet ( $p = 0,200$ ). Verrokeilla normaalisti jakautunut muuttuja oli UPDRS III-osion pisteet ( $p = 0,141$ ). Koska vain edellä mainitut muuttujat olivat normaalisti jakautuneita, kaikki testaukset suoritettiin käyttäen ei-parametrisia testejä.

Tutkittavia numeerisia muuttujia olivat pisteet UPDRS I-, II-, III-testeissä, BDI-II- ja PDQ-39-kyselyissä ja MMSE-tutkimuksessa. Näiden kuvaamiseen käytettiin mediaania ja interkvartaali vaihtelua (interquartile range, IQR). Muuttujien eroja potilas- ja verrokkijoukossa tutkittiin käyttämällä Mann Whitney U-testiä. Lievä kognitiivinen heikentyminen (mild cognitive impairment, MCI) sekä BDI-II-kyselyn pisteet luokiteltuna masennusoireiden vaikeusasteen mukaan analysoitiin kategorisina muuttujina ristiintaulukoimalla ja  $\chi^2$ -riippumattomuustestillä. Testeissä muuttujien välistä eroa pidettiin tilastollisesti merkitseväenä, kun  $p < 0,05$ . Potilasjoukon sisällä analysoitiin alkuvaiheen oirekuva. Tutkittiin oliko potilaalla alkuvaiheen oireena vapinaa, jäykkyyttä, hypokinesiaa tai tasapainovaikeuksia vai useampi niistä.

### 3.2.2 Puuttuvat arvot ja sekoittavat tekijät

Analysoinnin ulkopuolelle jätettiin tekijöitä, jotka olisivat sekoittaneet tuloksia. Tällaisia olivat oireet ja löydökset, jotka olisivat aiheuttaneet positiivisen testituloksen ja siten vääristäneet tilastollisen analysoinnin tuloksia. Tällaisia olivat potilaalla esiintyvä tasapainovaikeus polven luudutuksesta johtuen, apraksia ja hemipareesin jälkitila. Nämä käsiteltiin puuttuvina arvoina. Puuttuvia arvoja tutkimukseen aiheutui myös siitä, että joitain kyselyjä ei ollut koko tutkimusjoukolle suoritettu. Syyt testien tekemättä jättämiselle aiheutuivat potilaan väsymisestä kesken tutkimuksen tai rajoittuneesta toimintakyvystä testin suorittamiseen.

## 4 TULOKSET

Tutkimuksen aineistoa on kuvattu taulukossa 1. Sukupuolen suhteen potilas- ja verrokki-joukot erosivat toisistaan ( $p = 0,040$ ) mutta iän suhteen eroja ei havaittu ( $p = 0,319$ ). Potilasjoukolla oirekeston mediaani oli 12 kuukautta, verrokeilla 0 kuukautta ( $p = 0,000$ ).

**Taulukko 1.** Potilas- ja verrokkiaineiston kuvaus. Md (IQR)\*

	Potilaat (n=37)	Verrokit (n=18)	<i>p</i> -arvo**
<i>Sukupuoli</i>			0,040
<i>Mies</i>	19	4	
<i>Nainen</i>	18	14	
<i>Ikä ***</i>	71,00 (60,50 - 77,00)	65,50 (60,00 - 72,50)	0,319
<i>Oireiden kesto ****</i>	12,00 (6,00 - 24,00)	0,00	0,000

\* Mediaani (Interquartile range), \*\*  $p < 0,05$  pidettiin tilastollisesti merkitsevän eron rajana, \*\*\* vuosina, \*\*\*\* kuukausina

Potilaiden ja verrokkien välillä todettiin merkitsevä ero UPDRS II- ja III-pisteissä ( $p$ -arvot järjestyksessä 0,020 ja 0,000), joka kertoo siitä, että potilailla on enemmän ongelmia päivittäisissä toimissa ja motoriikassa kuin verrokeilla (taulukko 2). Ajattelua, käytöstä ja mielialaa mittaavassa UPDRS I-osiossa tuloksissa ei potilaiden ja verrokkien välillä ollut merkitsevää eroa ( $p = 0,093$ ) (taulukko 2). Muistia ja kognitiivista suoriutumiskykyä arvioivan MMSE-testin tuloksissa ei myöskään ollut merkitsevää eroa ( $p = 0,869$ ) (taulukko 2). Myöskään kognitiivisesti normaaleiden ja lievästi kognitiivisesti heikentyneiden (MCI) potilaiden ja verrokkien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p = 0,131$ ) (taulukko 3).

BDI-II-kyselyn pistetuloksissa (taulukko 2) tai analysoitaessa tuloksia masennusoireiden luokittelun (taulukko 4) perusteella ei potilas- ja verrokkiryhmien välillä todettu merkitsevää eroa,  $p$ -arvot järjestyksessä 0,216 ja 0,438. Potilaista kuitenkin 23,3 %:lla oli joko lieviä tai kohtalaisia masennusoireita kun vastaava prosentti verrokeilla oli 12,6 % (taulukko 4).

**Taulukko 2.** Potilaiden ja verrokkien erot UPDRS III-, UPDRS II-, UPDRS I-, MMSE- ja BDI-II-pisteissä. Md (IQR)\*

	Potilaat	Verrokkit	<i>p</i> -arvo**
<i>UPDRS III -pisteet</i>	21,00 (15,00 - 30,75)	2,00 (2,00 - 4,00)	0,000
<i>UPDRS II -pisteet</i>	7,00 (3,00 - 11,00)	0,00 (0,00 - 7,00)	0,020
<i>UPDRS I -pisteet</i>	2,00 (1,00 - 3,00)	1,00 (0,00 - 3,00)	0,093
<i>MMSE -pisteet</i>	28,00 (26,50 - 29,00)	28,50 (25,75 - 29,25)	0,869
<i>BDI-II -pisteet</i>	7,00 (3,00 - 12,50)	4,50 (2,00 - 8,75)	0,216

\* Mediaani (Interquartile range), \*\*  $p < 0,05$  pidettiin tilastollisesti merkitsevän eron rajana.

**Taulukko 3.** MCI potilas- ja verrokkiaineistoissa. \*

	Potilaat	Verrokkit
<i>Kognitiivisesti normaali</i>	25 (67,6 %)	14 (87,5 %)
<i>Lievä kognitiivinen heikentyminen</i>	12 (32,4 %)	2 (12,5 %)

\* Kognitiivisesti normaalit ja lievästi kognitiivisesti heikentyneet (MCI) potilaat vs. verrokkit  $p = 0,131$  ( $p < 0,05$  pidettiin tilastollisen merkitsevän eron rajana).

**Taulukko 4.** Masennusoireet BDI-II –kyselyn pisteiden mukaan luokiteltuna potilas- ja verrokkiaineistoissa. \*

	Potilaat	Verrokkit
<i>Ei masennusoireita</i>	23 (76,7 %)	14 (87,5 %)
<i>Lievät masennusoireet</i>	6 (20,0 %)	1 (6,3 %)
<i>Kohtalaiset masennusoireet</i>	1 (3,3 %)	1 (6,3 %)

\* Masennusoireiden mukaan potilaat vs. verrokkit  $p = 0,438$  ( $p < 0,05$  pidettiin tilastollisen merkitsevän eron rajana).

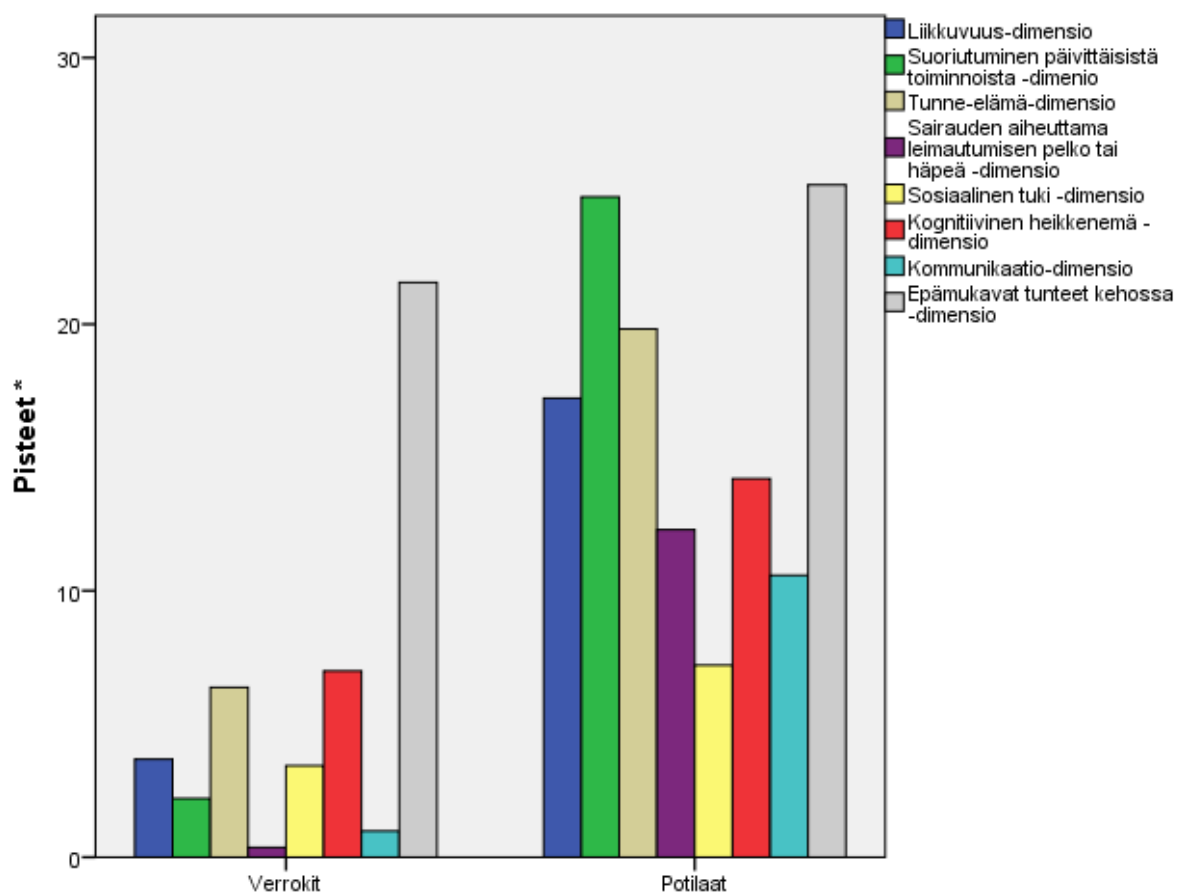
Elämänlaatua käsittelevässä PDQ-39-kyselyssä potilaiden ja verrokkien erot olivat merkitseviä useassa muuttujassa: liikkuvuudessa ( $p = 0,002$ ), suoriutumisessa päivittäisissä toiminnoissa ( $p = 0,000$ ), tunne-elämässä ( $p = 0,001$ ), stigmassa eli sairauden aiheuttamassa leimautumisen pelossa tai häpeässä ( $p = 0,000$ ), kognitiivisessa heikkenemässä ( $p = 0,019$ ) ja kommunikaatiossa ( $p = 0,017$ ). Ainoastaan sosiaalinen tuki- ja epä mukavuuden tunteet kehossa-muuttujassa erot eivät olleet ryhmien välillä merkitsevät ( $p = 0,330$  ja  $p = 0,545$ ). (Taulukko 5). Tämä tulos näkyy myös pylväskuvassa, joka on tehty potilaiden ja verrokkien muuttujien pistekeskiarvojen mukaan (kuva 1).

Lisäksi tutkittiin potilasjoukon sisällä alkuvaiheen oirekuva (taulukko 6). Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli, että tyyppioireista piti olla ainakin kaksi. Yleisin alkuvaiheen oireista oli hypokinesia, jota oli jokaiselle potilaalla. Ainoastaan yhdeltä potilaalta ei löytynyt jäykkyyttä ja vapina puuttui neljältä potilaalta. Hypokinesian yleisyyden arvionnissa kolme potilasta jouduttiin jättämään analyysin ulkopuolelle heillä olevien apraksian, hemipareesin jälkitilan ja polven luudutuksen vuoksi. Tasapainovaikeudet taudin alkuvaiheessa olivat suhteessa näihin muihin Parkinsonin taudin tyyppioireisiin harvinaisia: niitä todettiin puolella potilaista ja yhdeltä potilaalta ei tätä polven luudutuksen vuoksi voitu arvioida. Yleisintä oli, että potilaalla oli neljästä oireesta kolme (taulukko 7).

**Taulukko 5.** Potilaiden ja verrokkien väliset erot PDQ-39-kyselyn eri muuttujien pisteissä. Md(IQR)\*

<i><b>Muuttuja</b></i>	<b>Potilaat</b>	<b>Verrokkit</b>	<b><i>p</i>-arvo**</b>
<i>Liikkuvuus</i>	7,500 (0,000 - 28,750)	0,000 (0,000 - 3,125)	0,002
<i>Suoriutuminen päivittäisistä toiminnoista</i>	16,700 (4,200 - 41,650)	0,000 (0,000)	0,000
<i>Tunne-elämä</i>	16,700 (4,200 - 31,250)	0,000 (0,000 - 8,335)	0,001
<i>Sairauden aiheuttama leimautumisen pelko tai häpeä</i>	6,300 (0,000 - 18,800)	0,000 (0,000)	0,000
<i>Sosiaalinen tuki</i>	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,330
<i>Kognitiivinen heikkenemä</i>	12,500 (6,250 - 18,800)	3,125 (0,000 - 12,500)	0,019
<i>Kommunikaatio</i>	0,000 (0,000 - 16,700)	0,000 (0,000)	0,017
<i>Epämukavat tunteet kehossa</i>	25,000 (8,300 - 41,700)	25,000 (0,000 - 29,165)	0,545

\* Mediaani (Interquartile range), \*\*  $p < 0,05$  pidettiin tilastollisesti merkitsevän eron rajana.



**Kuva 1.** PDQ –pisteiden jakauma kyselyn muuttujien suhteen potilailla ja verrokeilla.

\*Pisteiden keskiarvo.

**Taulukko 6.** Potilaiden alkuvaiheen oirekuva.

	Vapina	Jäykkyys	Hypokinesia*	Tasapainovaikeudet**
Kyllä	33 (89,2 %)	36 (97,3 %)	34 (100,0 %)	18 (50,0 %)
Ei	4 (10,8 %)	1 (2,7 %)	0 (0,0 %)	18 (50,0 %)

\*Testaus ei onnistunut luotettavasti kolmelta potilaalta. \*\*Testaus ei onnistunut luotettavasti yhdeltä potilaalta.

**Taulukko 7.** Tyypioireiden määrän jakauma potilasjoukossa.\*

Yksi oire	Kaksi oireista	Kolme oireista	Neljä oireista
0 (0,0 %)	1 (2,9 %)	20 (58,8 %)	13 (38,2 %)

\*Neljä potilaista suljettu ulkopuolelle, sillä heidän oireitaan ei luotettavasti voitu arvioida.

## 5 POHDINTA

Tutkimuksessa todettiin, että jo Parkinsonin taudin alkuvaiheen oirekuva koostuu useasta eri osa-alueesta. Potilailla oli verrokkeja enemmän ongelmia motoriikassa ja päivittäisissä toiminnoissa suoriutumisessa sekä elämänlaatu oli potilailla usealla osa-alueella heikentynyt verrokkeihin nähden. Muistin suhteen potilaat ja verrokkit eivät eronneet toisistaan. Joissain oireissa tulos oli erilainen käytettäessä eri testiä. Masennusta ja mielialaa tutkittaessa potilaat ja verrokkit eivät eronneet toisistaan merkitsevästi BDI-II- ja UPDRS I –kyselytulosten perusteella mutta PDQ-39-kyselyn tunne-elämä-muuttujassa tulokset potilaiden ja verrokeiden välillä erosivat merkitsevästi. Myöskään neuropsykologisessa kognition tutkimuksessa ja kognitiota mittaavassa MMSE-testissä potilaiden ja verrokkien tulokset eivät eronneet toisistaan merkitsevästi mutta PDQ-39-kyselyn kognitiivinen heikkenemä-muuttujassa potilaiden ja verrokkien välillä oli merkitsevä ero. Subjektiiivisesti arvioiden potilaat itse siis kokivat kognitionsa heikentyneeksi mutta objektiivisesti testattuna tämä ei tullut esille.

Parkinsonin taudin diagnoosi on kliininen ja perustuu motorisiin oireisiin, joten oli oletettavissa, että alkuvaiheen oirekuvassa ilmenee motorisia vaikeuksia. Tutkimuksen potilaista hypokinesiaa esiintyi kaikilla ja jäykkyyttäkin kaikilla muilla paitsi yhdellä. Vapina on Parkinson taudin yleisin oire (5). Tutkimuksen pieni aineisto lienee syy siihen, miksi vapinaa esiintyi hypokinesiaa ja jäykkyyttä harvemmin. Tasapainovaikeuksia esiintyi potilaiden alkuvaiheen oireistossa vähiten. Havainto on linjassa Parkinsonin taudin kliiniseen kulkuun, sillä yleensä tasapainovaikeudet ilmaantuvat taudin myöhemmässä vaiheessa ja niiden esiintyminen jo alussa saattaa viitata nopeampaan taudin etenemiseen (5). Huomattava löydös tässä tutkimuksessa kuitenkin oli, että neljästä tyyppioireista (vapina, jäykkyys, hypokinesia, tasapainovaikeudet) potilaalla oli yleisimmin jo alkuvaiheessa kolme. Tältä osin on kuitenkin huomattava, että tutkimuksen sisäänottokriteereiden mukaan tyyppioireita tuli olla ainakin kaksi. Tarkempaa analyysiä voisi tulevaisuudessa tehdä ja tutkia, ennustaako joku oire toisen oireen ilmaantumista ja mitkä ovat yleisimpiä oirekombinaatioita. Kliinisessä toiminnassa Parkinsonin taudin tyyppioireiden ilmaantumiseen on syytä kiinnittää huomiota, jotta diagnoosi saataisiin asetettua varhain ja potilas saataisiin seurannan piiriin, jolloin mahdollisesti toimintakykyä ylläpitäviä toimintoja saadaan riittävän ajoissa aloitettua.

Tutkimuksessa todettiin merkitsevä ero potilaiden ja verrokkien UPDRS II- ja III-osioiden pisteissä. UPDRS III kertoo motoriikan häiriön vaikeusasteesta, joten ero potilaiden ja verrokkien välillä oli odotettavissa. PDQ-39-kyselyn liikkuvuus-muuttujan pisteet olivat potilas- ja verrokkijoukkojen välillä merkitsevästi erilaiset, joten myös subjektiivisesti arvioiden potilaat kokivat vaikeutta motoriikassaan jo taudin alkuvaiheessa. UPDRS II kertoo päivittäisissä toiminnoissa suoriutumisesta ja jo Parkinsonin taudin alkuvaiheessa suoriutuminen on tämän tutkimuksen mukaan merkitsevästi terveitä verrokkeja huonompaa. Tuloksen luotettavuutta heikentää se, että verrokeista jopa kolmelletoista ei UPDRS II-kyselyä ollut tehty ja vastaava luku potilailla oli kaksi. Löydöstä tukee kuitenkin tulos, että potilaiden pistetulos oli merkitsevästi verrokkeja huonompi PDQ-39-kyselyn suoriutuminen päivittäisistä toiminnoista-muuttujassa. Aiemmin tällaista analysointia UPDRS- ja PDQ-39-pisteissä alkuvaiheen Parkinson-potilaiden ja verrokkien välillä ei ole tehty. Lisätiedon saamiseksi tulevaisuudessa voisi UPDRS:n osioita II ja III analysoida tarkemmin kyselyn ja motoriikan testauksen eri osien mukaan, jolloin saataisiin mahdollisesti selville missä motoriikan osa-alueessa potilailla ja verrokeilla on eroja ja mitkä päivittäiset toiminnot jo Parkinsonin taudin alkuvaiheessa tuottavat potilaalle hankaluuksia.

Masennus voi ilmetä missä tahansa Parkinsonin taudin vaiheessa mutta edenneessä taudissa sitä esiintyy enemmän (16,17). Masennus voi myös edeltää Parkinsonin tautia ja esiintyä taudin premotorisessa vaiheessa ja olla siten todettavissa diagnoosin asettamisen yhteydessä (17,18). Tässä tutkimuksessa potilaiden ja verrokkien välillä ei todettu merkitsevää eroa masennusoireissa, joka sopii siihen, että masennuksen esiintyminen lisääntyy taudin edetessä. Toisaalta, tämän tutkimuksen potilaista lieviä tai kohtalaisia masennusoireita oli 23,3 %:lla, joka on enemmän kuin kirjallisuudesta löytynyt arvo, jonka mukaan diagnoosihetkellä masennusoireita olisi 10-15 %:lla (17). Sen sijaan PDQ-39-kyselyn tunne-elämä-muuttujassa potilaat saivat verrokkeja merkitsevästi korkeammat pisteet, joka kertoo, että potilailla oli verrokkeja enemmän haittaa tunne-elämässä. Potilaiden ja verrokkien pisteet eivät sen sijaan eronneet merkitsevästi UPDRS I-kyselyssä, joka mittaa ajattelua, käytöstä ja mielialaa. Masennuksen suhteen tulokset ovat siis tässä tutkimuksessa osittain ristiriidassa keskenään, joten sen rooli Parkinsonin taudin alkuvaiheessa jää edelleen avoimeksi ja edellyttää lisätutkimuksia.

Kognition suhteen tulokset ovat ristiriitaisia. Neurologisen tutkimuksen osana tehtävä PDQ-39-kysely sisältää kognitiivinen heikkenemä -muuttujan, jonka pisteet potilailla ja verrokeilla erosivat



toisistaan merkitsevästi. Neuropsykologisen tutkimuksen osana tehdyssä kognition arviossa potilaiden ja verrokkien välillä ollut merkitsevää eroa. Kognitiota tutkimuksessa mittasi myös MMSE-testi, jossa ei potilaiden ja verrokkien välillä ollut merkitsevää eroa. Tulosten erot selittynevät sillä, että elämänlaatukyselyssä potilaat kokivat subjektiivisesti kognitiivisia oireita mutta niitä ei todettu objektiivisin testein. Tutkimuksessa potilaista 32,4 %:lla oli lievä kognitiivinen heikkenemä ja verrokeilla 12,5 %:lla. Potilaista lievästi kognitiivisesti heikentyneiden määrä on linjassa aiempien tutkimusten kanssa, joiden mukaan taudin alkuvaiheessa MCI esiintyy 24,0-42,6 %:lla (19-23). On tärkeää huomioida, että kognition heikkeneminen motoristen oireiden ohella voi olla osa Parkinsonin taudin alkuvaiheen oirekuvaa. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että potilailla, joilla alkuvaiheessa on MCI, on enemmän bradykinesiaa ja rigideettiä sekä korkeammat UPDRS-pisteet ja enemmän mielialaoireita (20,22,23). Tulevaisuudessa voisikin tutkia lisää kognitiivisen heikkenemän yhteyttä motoristen oireiden esiintymiseen.

Dementian esiintyvyyttä tutkittiin kognitiota mittaavan MMSE-kyselyn pisteiden perusteella, jossa ei merkitsevää eroa potilaiden ja verrokkien välillä havaittu. Tulosta voidaan pitää luotettavana, sillä MMSE-kysely oli tehty kaikille tutkimuksen potilaille ja verrokeille ja lisäksi tämä tulos sopii yleiseen käsitykseen, jonka mukaan dementiaa esiintyy enemmän taudin edetessä (6,8,9). Kirjallisuudessa on kuvattu MCI:n ja dementian yhteyttä Parkinsonin taudissa. Potilailla, joilla on MCI, ovat MMSE-pisteet olleet matalammat (23) ja taudin alkuvaiheessa MCI lisää dementian kehittymisen riskiä (19,21). Tämän tutkimuksen tulokset ovat samassa linjassa, sillä kummassakaan testissä (MCI, MMSE) ei todettu potilailla ja verrokeilla merkitsevää eroa. Tulevaisuudessa tätä tutkimusta voisi jatkaa vertaamalla potilaiden lievän kognitiivisen heikkenemän esiintymistä heidän MMSE-pisteisiinsä. Kirjallisuudesta löytyi myös tekijöitä, joiden yhteydessä jo taudin alkuvaiheessa Parkinson-potilaiden dementian esiintyvyys oli suurempi. Näitä ovat korkeampi ikä, matala koulutustaso, masennusoireet, autonomisen hermoston toimintahäiriöt, päiväaikainen väsymys ja motorisista oireista tasapainovaikeudet. Lisäksi myös hallusinaatiot olivat yleisempiä alkuvaiheessa, jos potilaalla oli dementia. (19,24). Näiden mahdollisten yhteyksien tutkiminen tulevaisuudessa olisi tärkeää.

Tuloksista on myös nostettava esiin jo alkuvaiheessa potilailla oleva stigma. Sairauden vuoksi potilaan tuntema häpeä tai leimautumisen pelko voivat heikentää elämänlaatua merkittävästi ja siksi diagnoosin asettamisen yhteydessä potilaan kanssa sairaudesta keskusteleminen on tärkeää.

Lisäksi potilaat kokivat verrokkeja merkitsevästi enemmän vaikeutta kommunikaatiossa. Sosiaalisten suhteiden ylläpito on elämänlaadun ja hyvinvoinnin kannalta tärkeää ja tähän kommunikaatiovaikeuteen olisi syytä perehtyä tarkemmin.

Tutkimuksen heikkoutena olivat pieni aineisto eikä potilaiden ja verrokkien lukumäärät olleet samat. Tämä vähentää tilastollisen testauksen luotettavuutta. Potilas- ja verrokkijoukkojen sukupuolijakaumat eivät vastanneet toisiaan. Sekä Parkinsonin taudin ilmaantumisessa ja oirekuvassa on havaittu eroja sukupuolten välillä. Miehillä tautia esiintyy naisia enemmän (25,26). Motorisia häiriöitä on miehillä enemmän tutkittuna UPDRS III-osion testauksin (25) ja PDQ-39-kyselyllä mitattuna miehillä on heikompi elämänlaatu suoriutuminen päivittäisistä toiminnoissa-, kognitio- ja kommunikaatio-osa-alueilla mutta tämä tulee esiin sairauden kestätyä yli viisi vuotta (25) ja nykyinen tutkimus keskittyi alkuvaiheen oirekuvaan. Tulevaisuudessa voisikin alkuvaiheen oirekuvaa analysoida kummallakin sukupuolella potilas- ja verrokkijoukoissa erikseen. Nykytutkimuksessa se ei kuitenkaan ollut mielekästä sukupuolijakaumien epäsuhtana vuoksi. Joitakin kyselyjä ja testejä ei myöskään ollut tehty kaikille potilaille ja verrokeille ja tämä aiheutti tuloksiin harhaa. Kyselyjen ja testien tekemättömyys johtui potilaan väsymisestä tai rajoittuneesta suorituskyvystä, olisikin siis tärkeää, että käytettävät arviointimenetelmät olisivat herkkiä havaitsemaan parkinson-oireita mutta kuitenkin helposti suoritettavia ja lyhytkestoisia. Kuitenkin motoriikkaa mittaavan UPDRS III-osan tutkimukset oli tehty kaikille ja tällä hetkellä Parkinsonin taudin diagnostiikka perustuu motoristen tyyppioireiden esiintymiseen. Siten alkuvaiheen motorisen oirekuvan analyysiin ei aiheutunut tekemättömistä testeistä johtuvaa harhaa. Lisäksi elämänlaatua monelta eri osa-alueelta mittaava PDQ-39 kysely oli tehty koko tutkimusjoukolle.

Tässä tutkimuksessa tutkittiin Parkinsonin taudin alkuvaiheen neurologisia ja neuropsykologisia oireita. Kuten oli odotettavissa, olivat motoriset oireet taudin alkuvaiheessa yleisiä. Yllättävänä tuloksena havaittiin, että jo alkuvaiheessa usealla potilaalla oli neljästä tyyppioireesta jo kolme. Lisäksi jo alkuvaiheessa päivittäisistä toiminnoista suoriutuminen oli potilailla heikompaa kuin verrokeilla. Potilailla oli myös elämänlaatu usealla osa-alueella vähentynyt verrokkeihin verrattuna. Tutkimus osoittaa selvästi, että alkuvaiheen Parkinsonin taudin oirekuva on laaja ja monitahoinen. Eri oireiden välillä on yhteyksiä, joiden selvittämistä lisätutkimuksilla tarvitaan. Tämä on tärkeää niin kokonaisvaltaisemman hoidon ja aikaisemman diagnosoinnin mahdollistamisen vuoksi.

## 6 LÄHTEET

- (1) Fritsch T, Smyth KA, Wallendal MS, Hyde T, Leo G, Geldmacher DS. Parkinson disease: research update and clinical management. *South Med J* 2012 Dec;105(12):650-656.
- (2) Soinila S, Kaste M. *Neurologia*. : Duodecim; 2015.
- (3) AppelCresswell S, de la FuenteFernandez R, Galley S, McKeown MJ. Imaging of compensatory mechanisms in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2010 August;23(4):407-412.
- (4) Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol* 2010 Jul;67(7):798-801.
- (5) Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008 April;79(4):368-376.
- (6) Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go CL, Fernandez HH. Nonmotor manifestations in Parkinson disease. *Neurolog* 2012 Jan;18(1):1-16.
- (7) Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ, For the CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008 June 3;70(23):2241-2247.
- (8) Lyytinen J, Kaakkola S. Parkinsonin tauti - paljon muutakin kuin motoriikkaa. *Duodecim* 2008;124(24):2807-2814.
- (9) Suhonen J, Keränen T, Rinne J. Parkinsonin taudin dementia. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning* 2008;63(9):843-847.
- (10) Starkstein SE, Brockman S, Hayhow BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry* 2012 Nov;25(6):468-472.
- (11) Vataja R. Parkinsonin taudin neuropsykiatriset oireet. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning* 2008;63(9):835-840.
- (12) Joutsa J, Kaasinen V. Parkinsonin taudin impulssikontrollihäiriöt. *Duodecim* 2013;129(22):2351-2358.
- (13) Arnulf I, Leu S, Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008 Aug;21(4):472-477.
- (14) Sikio M, Holli KK, Harrison LCV, Ruottinen H, Rossi M, Helminen MT, et al. Parkinson's disease: interhemispheric textural differences in MR images. *Acad Radiol* 2011 Oct;18(10):1217-1224.
- (15) Sikio M, Holli-Helenius KK, Harrison LCV, Ryymin P, Ruottinen H, Saunamaki T, et al. MR image texture in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Acta Radiol* 2015 Jan;56(1):97-104.
- (16) Chen JJ, Marsh L. Depression in Parkinson's disease: identification and management. *Pharmacotherapy* 2013 Sep;33(9):972-983.
- (17) Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2012 Jan;8(1):35-47.

- (18) Rihmer Z, Gonda X, Dome P. Depression in Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz* 2014 Jul 30;67(7-8):229-236.
- (19) Domellof ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand* 2015 Aug;132(2):79-88.
- (20) Stefanova E, Ziropadja L, Stojkovic T, Stankovic I, Tomic A, Jecmenica-Lukic M, et al. Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria: Cross-Sectional Study in Hoehn and Yahr Stage 1. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;40(3-4):199-209.
- (21) Sanyal J, Banerjee TK, Rao VR. Dementia and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease from India: a 7-year prospective study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2014 Nov;29(7):630-636.
- (22) Pfeiffer HCV, Lokkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2014 May;129(5):307-318.
- (23) Broeders M, de Bie RMA, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2013 Jul 23;81(4):346-352.
- (24) Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Predictors of dementia in Parkinson's disease; findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG. *Parkinsonism Relat Disord* 2014 Sep;20(9):980-985.
- (25) Lubomski M, Louise Rushworth R, Lee W, Bertram KL, Williams DR. Sex differences in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2014 Sep;21(9):1503-1506.
- (26) Smith KM, Dahodwala N. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. *Exp Neurol* 2014 Sep;259:44-56.